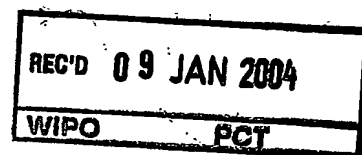


ROYAUME DE BELGIQUE



Il est certifié que les annexes à la présente sont la copie fidèle de documents accompagnant une demande de brevet d'invention tels que déposée en Belgique suivant les mentions figurant au procès-verbal de dépôt ci-joint.

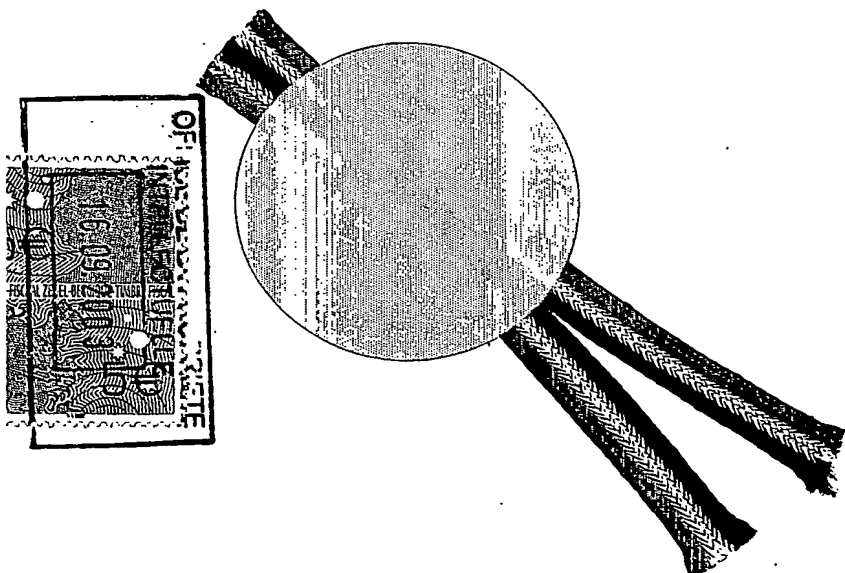
Bruxelles, le 16.-9-2003

Pour le Directeur de l'Office
de la Propriété industrielle

Le fonctionnaire délégué,

BALLEUX G.
Conseiller adjoint

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)





N° 2002/0465

Aujourd'hui, le 02/08/2002 à Bruxelles, 18 heures 20 minutes

en dehors des heures d'ouverture de bureau de dépôt, l'OFFICE DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE a reçu un envoi postal contenant une demande en vue d'obtenir un brevet d'invention relatif à UTILISATION DE PROTEINES ET DERIVES

introduite par COLENS Alain

agissant pour : HENOGEN S.A.
Rue des Professeurs Jeener et Brochet 12
B-6041 CHARLEROI

En tant que ☒ mandataire agréé
☐ avocat
☐ établissement effectif du demandeur
☐ le demandeur

La demande, telle que déposée, contient les documents nécessaires pour obtenir une date de dépôt conformément à l'article 16, § 1er de la loi du 28 mars 1984.

Le fonctionnaire délégué,

S. DRISQUE

Bruxelles, le 02/08/2002

DEMANDE REJETEE

Utilisation de protéines et polypeptides dérivés

L'invention concerne l'utilisation de protéines, naturelles ou modifiées, pour le traitement thérapeutique et/ou la prévention de maladies, en particulier mais pas uniquement chez l'homme. L'invention concerne également des nucléotides dont la séquence correspond, entièrement ou partiellement à celle de ces protéines ainsi que des procédés de diagnostic ou de dosage faisant appel auxdites protéines, y compris certains anti-corps adaptés, et les méthodes de diagnostic dérivées.

En particulier, l'invention propose un traitement contre l'infection par le trypanosome de type T.b. rhodesiense chez l'homme.

On sait ainsi que *Trypanosoma brucei brucei* est toujours sensible au sérum humain alors que T.b. rhodesiense est toujours résistant.

Il a par ailleurs déjà été proposé () que la résistance de certaine sous-espèces de trypanosomes à l'action lytique du NHS (Normal Human Serum) est due à un gène encodant la résistance sous la forme d'une protéine apparentée aux glycoprotéines de surface (VSG : Variant Surface Glycoprotein), plus particulièrement une telle protéine tronquée que l'on dénomme protéine SRA (Serum Resistance Associated).

Il est reconnu que le facteur lytique du NHS est associé à la fraction HDL (High Density Lipoprotéine) du sérum. On a proposé en particulier l'intervention de protéine de type haptoglobine (Hpr).

Selon l'invention, on a maintenant constaté de manière surprenante que la protéine responsable de l'action lytique du serum humain normal (NHS) est une protéine connue sous le nom d'apolipoprotéine L-I, présente généralement à une concentration de 6 à 9 microg/ml .

Cette fonctionnalité n'avait jamais été proposée dans la littérature et permet l'obtention de protéines dérivées aptes à servir entre autres pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie du sommeil chez l'homme.

Les séquences de l'apolipoprotéine L-1 et de la protéine RSA sont est connues.

Selon l'invention, on a ainsi également décelé et étudié les sites d'interaction entre la protéine SRA et l'apo protéine L-I, ce qui permet l'obtention de protéines modifiées, et généralement simplifiées, aptes à interagir efficacement avec la protéine SRA et définir ainsi un traitement pour empêcher la résistance de trypanosomes résistants à l'action lytique du sérum humain.

Selon l'invention, l'apo L est plus particulièrement intéressante à son extrémité C en particulier au niveau des acides aminés (aa) 343-398 (hélice alpha amphipathique). On a en effet démontré que cette séquence interagit avec la séquence 54-65 de la protéine SRA.

On a également démontré que l'apo L (aa 1-342), substantiellement sans sa séquence terminale, garde ses propriétés lytiques, mais est insensible à toutes interactions avec le facteur résistant RSA, et est ainsi actif contre les trypanosomes résistants et non résistants.

DEMANDE REJETEE

Il peut donc être utilisé, tel quel ou sous forme dérivée, comme principe actif (médicament) pour le traitement de la maladie du sommeil chez l'homme, ou d'autres infections sensibles à cet agent.

L'application des anticorps anti-SRA ou -protéine dérivée peut aussi être envisagée, y compris dans le cadre de la vaccination (obtention de dérivés SRA antigéniques).

Les anticorps peuvent aussi être produits plus particulièrement pour le dosage de l'apolipoprotéine chez l'homme. Le dosage peut être basé par exemple sur l'interaction des protéines apo-L-1 et SRA. En pratique, l'apo-L-1 ou la protéine SRA peut être présente en phase immobilisée et détectée par un anticorps. Une technique de type ELISA peut être adaptée.

L'apoL ou ses dérivés peut donc utilisé comme marqueur diagnostique dans un système de capture basé sur la SRA ou basé sur les anticorps monoclonaux ou polyclonaux contre l'Apo-L.

Le taux d'ApoL pourrait refléter l'activité lipolytique et ainsi fournir des indications relatives au risque cardio-vasculaire d'un patient (voir par ex. J. of Lipid Research, p. 1231, Vol 41, 2000.).

L'invention permet ainsi la détection et le dosage de l'apoL-I dans le sérum humain en utilisant la protéine SRA, ou un fragment actif dérivé de celle-ci, comme ligand suivi d'une détection classique par exemple par anticorps.

On comprendra également que l'apoL-I et/ou un anticorps contre apoL, est apte à moduler la lipolyse chez l'homme :

- l'ApoL (variants, mutants, peptides dérivés) pourrait constituer un agent thérapeutique pour moduler la lipolyse, et fournir ainsi un nouvel agent de prévention des maladies cardio-vasculaires
- de même des anticorps monoclonaux humanisés, dressés contre ApoL, pourraient constituer des outils thérapeutiques pour la modulation de la lipolyse dans les cas aigus.

Dans les revendications, par "substantiellement" on entend que l'homme de métier confronté au deux séquences considérera que la similitude est significative en terme de fonctionnalité ou d'origine des séquences. pour soupçonner une relation.

L'annexe qui suit fournit diverses références relatives à l'infection par Trypanosomes et le rôle des apopolipoprotéines du type HDL dans ce cadre.

Revendications :

- 1 - Utilisation à but thérapeutique, diagnostique ou prophylactique, d'un composé comprenant une chaîne polypeptidique reproduisant substantiellement au moins une partie substantielle de la séquence de l'apolipoprotéine L-I (ApoL-I).
- 2 - Utilisation à but thérapeutique, diagnostique ou prophylactique, de l'ApoL, ses variants, mutants et sous peptides.
- 3 - Utilisation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle la séquence est la séquence aa1-342.
- 4 - Utilisation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle la séquence est la séquence aa343-398.
- 5 - Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle la séquence est la séquence aa356-398.
- 6 - Utilisation selon n'importe laquelle des revendications précédentes pour le traitement des infections par Trypanosome résistants au sérum humain de la protéine ApoL-I, ses variants, mutants ou peptides dérivés.
- 7 - Utilisation selon la revendication 2 comme agent de prévention des maladies cardiovasculaires.

8 - Composé comprenant une chaîne polypeptidique reproduisant substantiellement au moins une partie substantielle de la séquence aa1-342 de l'apolipoprotéine L-I.

9 - Composé selon la revendication précédente caractérisé en ce qu'il s'agit d'une protéine modifiée dont la séquence reproduit substantiellement la séquence aa1-342 de l'apoprotéine L-1.

10 - Composé comprenant une chaîne polypeptidique reproduisant substantiellement la séquence 343-398 de l'apolipoprotéine L-1.

11 - Composé comprenant une chaîne polypeptidique reproduisant substantiellement la séquence de la protéine RSA.

12 - Polynucléotide encodant n'importe laquelle des protéines ou polypeptides selon les revendications précédentes.

13 - Kit diagnostique faisant intervenir une apolipoprotéine, une protéine SRA et/ou un anticorps correspondant.